

論文審査の結果の要旨

氏名：鈴木 武洋

博士の専攻分野の名称：博士（歯学）

論文題名：口腔扁平苔癬の鑑別診断における病理組織学的、免疫組織化学的および細胞学的所見の検討

審査委員：(主査) 教授 岡田 裕之

(副査) 教授 小宮 正道

教授 久山 佳代

口腔扁平苔癬（以下、Oral Lichen Planus: OLP）は、口腔粘膜の異常な過角化を伴う難治性慢性炎症性疾患である。臨床的および病理組織学的に類似した疾患として、口腔扁平苔癬様病変（以下、Oral Lichenoid Lesions: OLLs）が挙げられる。OLP と OLLs との鑑別は、病態を誘発している原因の特定が可能な症例を除き困難を極める。一方 OLP の長期経過観察には、低侵襲で繰り返しの検査に適する口腔粘膜擦過細胞診が用いられることが多い。ところが OLP の細胞判定に着目すると、生検との結果が乖離している症例に遭遇することがあり、その要因を探る必要性が指摘されている。

第1章の研究の目的は、組織形態学的および免疫組織化学的解析を用いて、OLP および OLLs の組織病理学的鑑別に寄与する所見を解明することである。そして第2章の目的は、OLP における細胞診と病理組織診との診断不一致の原因について、画像解析の手法を用い細胞学的検討を加え、細胞判定の補助的因子となりうる細胞像を明らかにすることである。

対象者は、2000年～2019年までの日本大学松戸歯学部付属病院を受診し病理組織検査を行った症例のうち、OLP10例（男性5例、女性5例）および OLLs9例（男性4例、女性5例）とした。各種一次抗体を使用し、免疫組織化学的染色を行った。基底細胞の検出に CK19 抗体、増殖能の評価に Ki-67、プロテオグリカンおよび酵素の上皮細胞内配置および間質分布の評価は Perican および COX-2、T 細胞分布態度評価は CD3 を用いた。さらに全標本は、Papanicolaou (Pap.) 染色を施し、病変部および境界部の全層、角化層、有棘層および基底層の厚さを計測し、統計解析を施した。第2章では、日本大学松戸歯学部付属病院にて2015年～2019年の間に OLP の臨床診断のもとに口腔粘膜擦過細胞診（直接塗抹法）が施行された136例のうち、生検により OLP の診断を得た38例から細胞判定が病理組織診断と比較して過小診断4例と過大診断3例の計7例を対象とした。細胞判定は、細胞診ガイドライン（2015）の口腔粘膜疾患細胞診の判定区分に基づいた4段階細胞判定に沿って行い、Pap.分類も併記した。核の濃染化・細胞質の光輝性変化は、関心領域を核・細胞質に設定し、HSB カラースペースにて核は Brightness 値、細胞質は Saturation 値（最小値0、最大値255）を用いた。母集団（健康なオレンジG好性表層型扁平上皮細胞）の分布を正規分布と仮定して、コントロールの Brightness 平均値から2SDを閾値として、それより低値を示すものを核の濃染化ありとした。コントロールの Saturation 平均値よりも2SDを閾値としてそれより高値、コントロールの Brightness 平均値よりも2SDを閾値としてそれより低値のいずれも満たすものを細胞質の光輝性変化ありとした。

第1章の結果は、CK19は、OLPでは病変部はCK19陽性所見が認められず、境界部の一部でみられた。OLLsでは病変部はCK19陽性所見が非連続性に、境界部ではほぼ連続性に発現していた。COX-2陽性反応は、OLPでは病変部基底層～有棘層深層に発現し、境界部では有棘層深層に散見していた。上皮下結合織には多数の陽性細胞が観察された。OLLsは、病変部基底層～有棘層で OLP と比較して高度に出現し、境界部では基底層～有棘層深層で中等度に発現していた。上皮下結合織には OLP と比較して多数の陽性細胞が認められた。CD3は OLP では帯状に浸潤するリンパ球の大部分で陽性所見を認め、上皮内への侵入像も観察された。境界部でも、上皮下結合織で陽性細胞がやや帯状に出現していた。OLLsでは上皮下結合織に陽性細胞がびまん性に出現し、境界部では散見していた。Pericanは、OLPでは病変部で上皮細胞は陰性、

上皮下結合織で弱陽性、境界部では上皮細胞および間質のいずれも陰性であった。OLLs では、病変部の基底層～有棘層細胞領域に軽度～中等度発現を認め、上皮下結合織では弱陽性であった。境界部では基底細胞領域で陽性所見を認めた、上皮下結合織は弱～中等度陽性であった。Pap.染色にて、OLLs は OLP と比較して明らかな有棘層の肥厚が認められた。Ki-67 は、病変部と境界部のいずれも、OLP と OLLs の陽性率に有意差は見られなかった。第 2 章の結果は、細胞判定が過小診断となった 4 例は NILM と判定されていた。細胞判定が過大診断となった 3 例は LSIL と判定されていた。細胞診では、核の濃染化を示すものが 6 症例、細胞質の光輝性変化を示すものが 7 例、いずれもみられるものが 5 例であった。また、*Candida* 菌糸が認められたものが 1 例あった。核の Brightness 平均値は 62.0- 94.4 の範囲で平均 72.7(標準偏差 13.6)であった。細胞質の Saturation 平均値は、76.4- 123.7 の範囲で平均 100.4 (標準偏差 16.2)、Brightness 平均値が 157.2- 192.2 の範囲で平均 178.8 (標準偏差 12.3) であった。

本研究の結論は以下の通りである。

- 1) 免疫組織学的に OLP では CD3 陽性 T リンパ球浸潤が有棘層に直接接しており、基底細胞の消失は OLP と OLLs の重要な鑑別所見となり得る。
- 2) Perlecan が OLLs の基底層から有棘層に発現がみられ、細胞増殖あるいは細胞接着性の減少を促していると考えられた。一方 OLP では陰性であった。
- 3) COX-2 は OLLs の病変部で OLP よりも有意に発現し、細胞増殖とアポトーシスの抑制機序が働いたと推察された。
- 4) OLP の細胞判定と病理組織診断との診断乖離がみられた症例は、反応性、炎症性ないし再生性異型の有無が要因となっていた。
- 5) OLP の悪性転化の判定には、核の濃染化や細胞質の光輝性変化はあくまでも細胞判定の一助の所見に過ぎず、前回採取時の細胞所見との比較が重要である。

OLP は口腔潜在的悪性疾患に含まれる難治性慢性炎症性疾患であり、より高い悪性転化率を示す類似疾患である OLLs との病理組織学的鑑別や、長期経過観察に用いる口腔擦過細胞診の精度向上が必要である。本研究では、OLP における基底細胞の消失や OLLs での Perlecan や COX-2 の発現が観察された。また OLP の細胞判定に影響を及ぼす要因として反応性異型の有無が挙げられた。本研究結果は、口腔難治性慢性炎症性疾患の組織学および細胞学的診断精度の向上へ大きな示唆を与えるものであり、今後のさらなる発展も期待される。よって本論文は、博士（歯学）の学位を授与されるに値するものと認められる。

以 上

令和 4 年 2 月 24 日